

⑤1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 o, 25  
12 o, 6  
30 h, 2/36

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

# Offenlegungsschrift 1811 518

Aktenzeichen: P 18 11 518.9

Anmeldetag: 28. November 1968

Offenlegungstag: 10. Juli 1969

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 28. November 1967

⑰

Land: Frankreich

⑱

Aktenzeichen: 130018

⑤4

Bezeichnung: Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Rhone-Poulenc S. A., Paris

Vertreter: Zumstein, Dr. Fritz; Assmann, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Edith;  
Koenigsberger, Dipl.-Chem. Dr. Robert;  
Holzbauer, Dipl.-Phys. Robert; Patentanwälte, 8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt: Bouchaudon, Jean, Morsang-sur-Orge, Essonne;  
Jolles, Georges, Scéaux, Hauts-de-Seine (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1811518

ORIGINAL INSPECTED

0 6. 69 909 828/1690 .

9/120

Dr. F. Zumstein - Dr. E. Assmann  
 Dr. R. Koenigsberger  
 Dipl. Phys. R. Holzbauer  
 Patentanwälte  
 München 2, Bräuhausstraße 4/III

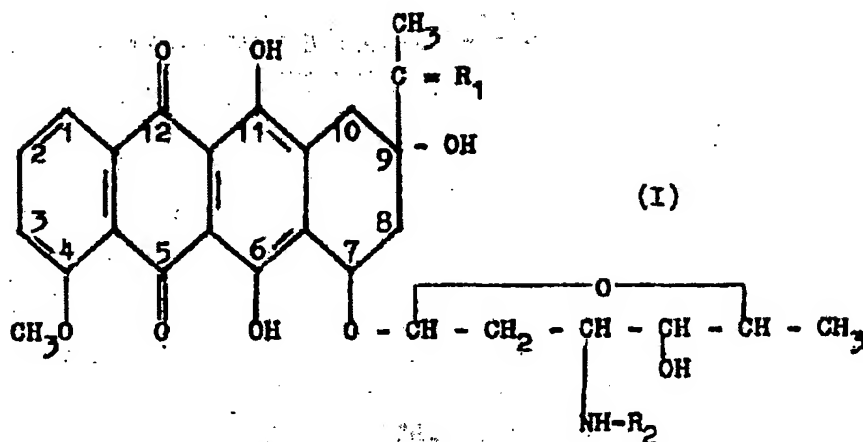
1811518

SC 3231

RHONE-POULENC S.A., Paris / Frankreich

Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Naphthacenderivate  
 der allgemeinen Formel



sowie deren Salze und deren quaternäre Ammoniumderivate, die  
 Herstellung dieser Verbindungen und die pharmazeutischen Zusam-  
 mensetzungen, die sie in Form der Basen, Säuren, Salze oder  
 quaternären Ammoniumderivate enthalten.

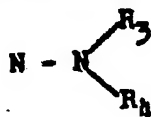
909828/1690

1811518

- 2 -

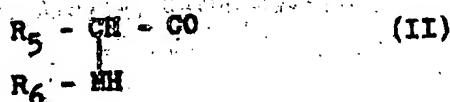
In der obigen Formel I bedeutet

$R_1$  ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



wobei  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls wie im folgenden angegeben substituiert sein können, und  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder zusammen mit  $R_3$  und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen Alkylrest substituiert ist, der seinerseits gegebenenfalls wie nachfolgend angegeben substituiert sein kann, und

$R_2$  einen Rest der allgemeinen Formel



in der  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und  $R_6$  ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit  $R_5$  einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet.

Die an den Resten  $R_3$  und  $R_4$  vorhandenen Substituenten sind vorzugsweise Substituenten mit saurem oder basischem Charakter, die die Löslichkeit der Produkte der allgemeinen Formel I zu verbessern vermögen. Als bevorzugte Gruppen kann man insbesondere die quaternären Ammoniumgruppen und die Sulfonsäuregruppen oder die Reste von Aminosäuren und Peptiden nennen.

909828/1690



1811518

- 4 -

Die Kondensation des Produkts der allgemeinen Formel IV mit dem Produkt der allgemeinen Formel V erfolgt im allgemeinen in wässrigem oder wässrig-organischem auf einen pH-Wert zwischen 8 und 11 abgepuffertem Medium bei einer Temperatur in der Nähe von 0°C.

b) Man kann auch die Aminfunktion oder die Aminfunktionen der Aminosäure der allgemeinen Formel III schützen und dann die Säurefunktion aktivieren.

Die Schutzgruppen der Aminfunktion oder der Aminfunktionen können gegebenenfalls später durch Arbeitsgänge, die den Rest des Moleküls nicht beeinflussen, entfernt werden. Vorzugsweise ist die Schutzgruppe ein Trityl- oder tert.-Butyloxycarbonylrest, den man in verdünntem sauren Medium entfernen kann.

Falls die Aminosäure mehrere Aminfunktionen aufweist, kann unter gewissen Bedingungen eine selektive Entfernung der Schutzgruppe der Aminfunktion in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe, die labiler als die Schutzgruppen der anderen Aminfunktionen ist, stattfinden.

Die Säurefunktion kann durch Veresterung mit Hydroxylverbindungen, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, p-Nitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol oder 4-Hydroxypiperidin, aktiviert werden. Dieser aktivierte Ester kann gegebenenfalls in situ hergestellt werden.

Unter diesen Bedingungen erfolgt die Kondensationsreaktion der aktivierten und geschützten Aminosäure mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid, in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Diisoclohexylcarbodiimid, bei einer Temperatur zwischen -15 und +25°C, gege-

909828/1690

BAD ORIGINAL

1811518

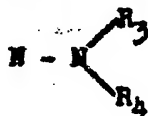
- 5 -

benenfalls in Anwesenheit einer organischen Base, wie beispielsweise Trimethylamin.

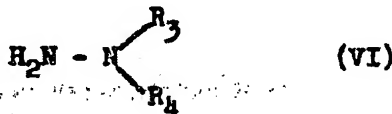
c) Man kann auch eine Aminosäure der allgemeinen Formel III, deren Aminfunktionen gegebenenfalls wie oben angegeben geschützt sind, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester, Dimethylformamid, Acetonitril oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, kondensieren.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Naphthacenderivat der Formel IV, für welches  $R_1$  ein Sauerstoffatom darstellt, ist das mit der Nummer 13 057 R.P. bezeichnete Antibiotikum, das den Namen Daunorubicin erhalten hat. Seine Herstellung und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften sind in der belgischen Patentschrift 632 391 (Beispiele 6 und 7) beschrieben. Es wurde inzwischen festgestellt, daß dieses Antibiotikum der Formel IV ( $R_1$  = Sauerstoff) entspricht.

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Naphthacenderivate der allgemeinen Formel IV, zu welcher  $R_1$  einen Rest



bedeutet, worin  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel



mit dem Daunorubicin nach den üblichen Methoden der Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate erhalten.

909828/1690

BAD ORIGINAL

1811518

- 6 -

2. Zur Herstellung der Produkte der allgemeinen Formel I, für welche  $R_1$  einen Rest



(worin  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen) bedeutet und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel VI mit einem Produkt der allgemeinen Formel I, für welches  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und  $R_1$  ein Sauerstoffatom darstellt, nach den üblichen Methoden zur Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate.

Man arbeitet vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Alkohol (z.B. Äthanol) oder Dimethylformamid, unter schwachem Erhitzen des Reaktionsmediums.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Produkte können gegebenenfalls in Additionssalze mit Säuren oder mit stickstoffhaltigen Basen, in Metallsalze oder in quaternäre Ammoniumderivate übergeführt werden.

Die Salze können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Säuren oder Basen in geeigneten Lösungsmitteln erhalten werden. Als organische Lösungsmittel verwendet man beispielsweise Alkohole, Äther, Ketone oder chlorierte Lösungsmittel. Das gebildete Salz fällt, gegebenenfalls nach Einengen seiner Lösung, aus und wird durch Filtrieren oder Dekantieren abgetrennt.

Die quaternären Ammoniumderivate können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Estern, gegebenenfalls in einem

909828/1690

1811518

- 7 -

organischen Lösungsmittel, bei gewöhnlicher Temperatur oder rascher durch schwaches Erhitzen erhalten werden.

Die neuen Naphthacenderivate der allgemeinen Formel I sowie ihre Salze und quaternären Ammoniumderivate besitzen interessante antitumorale Eigenschaften und weisen eine geringe Toxizität auf.

Sie haben sich als besonders wirksam gegen Leukämie L 1210 bei der Maus (intraperitoneale Verabreichung) erwiesen.

Die Versuche wurden mit 1 Monat alten, 18 bis 20 g wiegenden Mäusen durchgeführt, die auf intraperitonealem Wege mit  $10^3$  Zellen von Leukämie L 1210 geimpft waren und mit täglichen Dosen zwischen 0,5 und 5 mg/kg i.p. behandelt wurden.

Zum therapeutischen Gebrauch kann man die erfindungsgemäßen neuen Naphthacenderivate entweder in freier Form oder in Form von pharmazeutisch verwendbaren, d.h. bei den Gebrauchsdosen nicht toxischen Salzen und quaternären Ammoniumderivaten verwenden.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare Salze kann man die Salze von Mineralsäuren (wie beispielsweise die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder von organischen Säuren (wie beispielsweise die Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleinate, Tartrate, Theophyllinacetate, Salicylate, Phenolphthalinate, Methylen-bis-8-oxy-naphthoate), Metallsalze (wie beispielsweise die Natriumsalze) oder die Salze mit stickstoffhaltigen Basen nennen.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare quaternäre Ammoniumderivate kann man die Derivate von anorganischen oder organischen Estern, wie beispielsweise die Chlor-, Brom-

909828/1690



1811518

- 8 -

oder Jodmethyle, -Äthyle, -allyle oder -benzyle, die Methyl- oder Äthylsulfate, die Benzolsulfonate oder Substitutionsderivate dieser Verbindungen, nennen.

Die medizinischen Zusammensetzungen, die zumindest ein Produkt der Formel I in freier Form oder in Form von Salzen oder quaternären Ammoniumderivaten in reiner Form oder in Anwesenheit eines Verdünnungs- oder Umhüllungsmittels enthalten, stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. In der Humantherapie kann der Mengenanteil an wirksamem Produkt je nach der gewünschten therapeutischen Wirkung variieren. Bei intravenöser Verabreichung liegt die Gebrauchsdosis im allgemeinen zwischen 2 und 20 mg/kg je Tag für einen Erwachsenen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Für die Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom bedeutet, wird die Nomenklatur vereinfacht, indem

" 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-"Substituent"-amino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-acetyl-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphthacen"

durch "N-"Substituent"-daunorubicin"

ersetzt wird.

909828/1690

1811518

- 9 -

Beispiel 1

Man löst 0,5 g Daunorubicin-hydrochlorid in 100 ccm einer auf pH 10 gepufferten Lösung, deren Zusammensetzung je Liter die folgende ist:

Borsäure	6,184 g
Kaliumchlorid	7,456 g
1n-Natronlauge	88 ccm
destilliertes Wasser	ad 1 l

Man stellt den pH-Wert der so erhaltenen Daunorubicin-Lösung durch Zugabe von 1n-Natronlauge auf 10,2 ein und kühlt dann auf 0°C ab. Man rührt die Lösung unter Stickstoffatmosphäre sehr kräftig und setzt 0,001 Mol L-Leucin-N-carboxyanhydrid in auf -10°C abgekühlter Lösung in 5 ccm Aceton zu. Man rührt kräftig bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre während 5 Minuten. Man stellt anschließend den pH-Wert mit 1n-Schwefelsäure auf etwa 3,5 ein, rührt 15 Minuten und stellt dann mit 1n-Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein.

Die Lyophilisation der so erhaltenen Lösung liefert ein rotes Pulver, das in 20 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthangemischs (1:1 Volumina) gelöst wird. Man filtriert die Lösung über 45 g Silicagel, das in einer Sküle mit einem Innendurchmesser von 20 mm enthalten ist. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft, in Wasser aufgenommen und dann lyophilisiert.

Das erhaltene Pulver wird in 3 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthangemischs (6:4 Volumina) gelöst und die Lösung in einer Sküle von 17 mm Durchmesser, die 40 g Silicagel enthält, chromatographiert. Die mit Hilfe eines Methanol-1,2-Dichloräthangemischs (7:3 Volumina) eluierte Fraktion enthält das

909828/1690

- 10 -

1811518

chromatographisch reine N-L-Leucyl-daunorubicin.

Das durch Einengen unter vermindertem Druck bis zur Trockne erhaltene N-L-Leucyl-daunorubicin wird in Wasser, das 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure enthält, gelöst. Die so erhaltene Lösung wird lyophilisiert. Man erhält so 0,3 g N-L-Leucyl-daunorubicin-hydrochlorid.

M : 4,15% (Theorie: 4,13%)

Rf = 0,74 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

### Beispiel 2

Man löst 1,39 g Daunorubicin-hydrochlorid in 40 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,344 ccm Trimethylamin und 1,25 g N-Trityl-D-leucinat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von N-Trityl-D-leucin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in einem Gemisch von Essigsäure-Äthylester-Dioxan hergestellt ist, zu. Man rührt 24 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C bis zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95:5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 120 g Silicagel in einer Schale von 2 cm Durchmesser. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingeampft. Man erhält so 1,75 g N-Trityl-D-leucyl-daunorubicin.

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Dieses Produkt wird in 100 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsmedium auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird. Man lyophilisiert das Filtrat und erhält 1,12 g N-D-Leucyl-daunorubicin in einer Ausbeute von 71%.

909828/1690

1811518

- 11 -

N = 4,7% (Theorie: 4,37%)

Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 3

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2,2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm gepufferter Lösung, 0,691 g D-Leucin-N-carboxyanhydrid und 25 ccm Aceton aus und erhält so 200 mg N-D-Leucyl-daunorubicin-hydrochlorid. Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 4

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid in 3 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,025 ccm Triäthylamin und 95 mg Trityl-L-phenylalaninat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von Trityl-L-phenylalanin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan hergestellt ist, zu.

Durch Weiterarbeiten wie in Beispiel 2 angegeben erhält man nacheinander:

181 mg N-Trityl-L-phenylalanyldaunorubicin

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)]

und

77 mg N-L-Phenylalanyldaunorubicin-hydrochlorid

N = 3,8% (Theorie = 3,93%)

Rf = 0,83 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 5

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid und 129 mg Diäthylamin-ditrityl-L-lysinat in 4 ccm Dimethylformamid.

909828/1690

1811518

- 12 -

Man setzt 27 mg N-Hydroxysuccinimid zu. Man kühlt auf 0°C und setzt dann 38 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 4 Stunden bei 0°C und dann 20 Stunden bei 20°C. Man entfernt eine geringe Menge an unlöslichem Material durch Filtrieren. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95: 5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 12 g Silicagel, das sich in einer Säule mit einem Durchmesser von 12 mm befindet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingeengt. Man erhält 130 mg N-Ditrityl-L-lysyl-daunorubicin.  
Rf = 0,85 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Der erhaltene Rückstand wird in 10 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird, und nimmt es dann in einem Gemisch von 25 ccm destilliertem Wasser und 2,5 <sup>ccm</sup> ml 0,1n-Salzsäure auf. Man entfernt unlösliches Material durch Filtrieren und lyophilisiert dann das Filtrat.

Man erhält 60 mg N-(N{ $\epsilon$ -Trityl-L-lysyl)-daunorubicin-dihydrochlorid.

N = 3,9% (Theorie = 4,32%)

Rf = 0,77 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan(1:1 Volumina)].

#### Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm Pufferlösung, 0,690 g L-Phenyl-

909828/1690

1811518

- 13 -

glycin-N-carboxyanhydrid und 15 cm Dioxan aus und erhält so 550 mg N-L-Phenylglycyldaunorubicin-hydrochlorid.  
N = 3,85% (Theorie = 4,01%)  
Rf = 0,84 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 7

Man löst 0,53 g N-L-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid in 60 cm Äthylalkohol mit einem Gehalt von 2,5% Essigsäure. Man setzt 0,072 g Thiosemicarbazid zu und erhitzt dann 4 Stunden unter Rühren bei 40°C. Man rührt anschließend 13 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 45°C zur Trockne ein. Man nimmt den trockenen Rückstand in 100 cm destilliertem Wasser auf. Dann lyophilisiert man die erhaltene Lösung.

Man erhält so 0,555 g 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-L-leucylamino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-(1-thiosemicarbazono-Äthyl)-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphacen-hydrochlorid.

N = 9,3% (Theorie = 9,33%)  
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

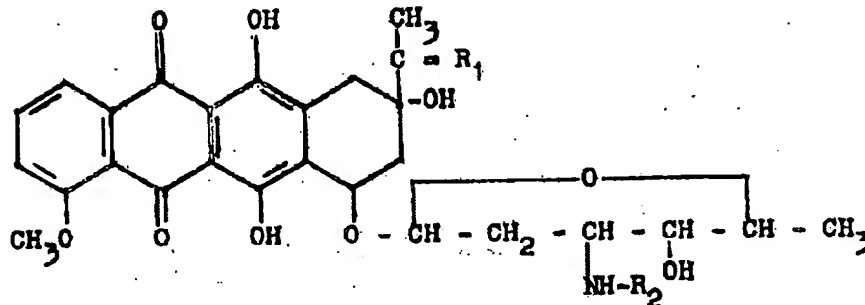
909828/1690

1811518

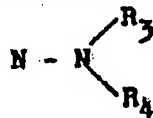
- 14 -

# P a t e n t a n s p r ü c h e

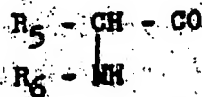
## 1. Neue Naphthacenderivate der allgemeinen Formel



in der  $R_1$  ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



bedeutet, wobei  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thio-carbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können, und  $R_4$  ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit  $R_3$  und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest substituiert sein kann, und  $R_2$  einen Rest der allgemeinen Formel



darstellt, in welcher  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen

909828/1690

1811518

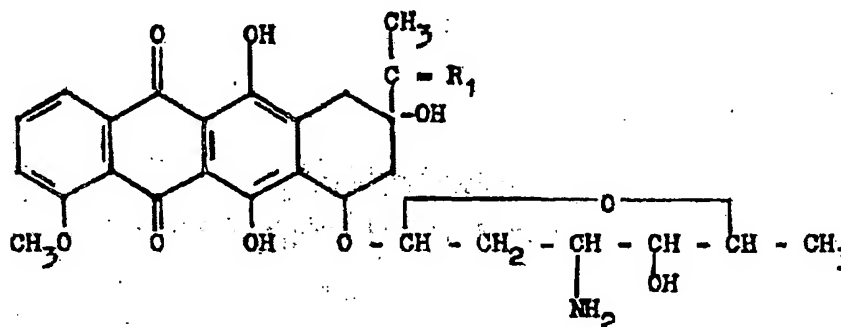
- 15 -

Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und  $R_6$  ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit  $R_5$  einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, sowie deren Salze und quaternäre Ammoniumderivate.

2. Verfahren zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Aminosäure der allgemeinen Formel

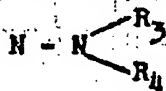


in der  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder eines ihrer Derivate mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

3. Abänderung des Verfahrens zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, für welche  $R_1$  einen Rest der Formel



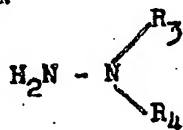
909828/1690



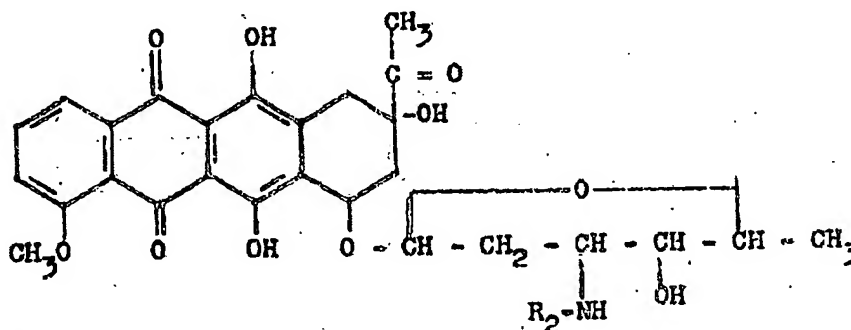
1811518

- 16 -

in der  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, darstellt und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Produkt der allgemeinen Formel



in der  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an zumindest einem der Produkte nach Anspruch 1 als Wirksubstanz.

BAD ORIGINAL

90982871690